



Boletín Médico del Hospital Infantil de México

www.elsevier.es/bmhim



ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

Hijo de madre con síndrome de HELLP: características y papel de la prematuridad, bajo peso y leucopenia en su evolución



Carmen Elena González Álvarez, Lara Gloria González García,
Laura Carrera García, Mikel Díaz Zabala, Marta Suárez Rodríguez,
Rosa Patricia Arias Llorente, Marta Costa Romero y Gonzalo Solís Sánchez*

Servicio de Neonatología, Área Gestión Clínica Pediatría, Hospital Universitario Central de Asturias (SESPA), Oviedo, Asturias, España

Recibido el 3 de septiembre de 2015; aceptado el 18 de septiembre de 2015
Disponible en Internet el 19 de octubre de 2015

PALABRAS CLAVE

Recién nacido;
Síndrome de HELLP;
Preeclampsia;
Prematuridad

Resumen

Introducción: El síndrome de HELLP es un grave trastorno hipertensivo del embarazo con importantes problemas neonatales en los hijos de las madres afectadas. El objetivo de este trabajo fue conocer las características de estos neonatos y su evolución.

Métodos: Se llevó a cabo un estudio observacional descriptivo y retrospectivo de los neonatos hijos de madre con síndrome de HELLP, nacidos en un hospital universitario entre el 1° de enero de 2008 y el 31 de diciembre de 2013. Se estudiaron 33 neonatos procedentes de 28 gestaciones (cinco gemelares). Se realizó un análisis descriptivo y comparativo entre grupos, y posteriormente un análisis de multivarianza de factores asociados con la mortalidad dentro de la serie.

Resultados: De 33 recién nacidos estudiados (2.2/1,000 recién nacidos totales), dos fueron mortinatos (6.1% del total) y cuatro fallecieron tras el nacimiento (12.9% de los neonatos vivos), con una mortalidad perinatal total del 18.2%; 28 neonatos terminaron la gestación antes de la semana 37 (84.8%) y 11 antes de la semana 32 (33.3%); siete neonatos pesaron menos de 1,500 g (cuatro de ellos menos de 1,000 g). De los 31 recién nacidos vivos, 13 neonatos tenían peso menor al percentil 10 para su edad gestacional (41.9%), 20 precisaron reanimación neonatal (64.5%) y 14 presentaban leucopenia neonatal (45.2%). En la regresión logística final, la mortalidad neonatal se asoció con la gran prematuridad, independientemente del bajo peso, leucopenia o necesidad de reanimación neonatal.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gsolis@telefonica.net (G. Solís Sánchez).

Conclusiones: Los hijos de madre con síndrome de HELLP presentan elevada mortalidad asociada con la alta prematuridad, independientemente de la presencia de leucopenia, bajo peso para edad gestacional o necesidad de reanimación neonatal.

© 2015 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Newborn;
HELLP syndrome;
Preeclampsia;
Premature infant

Newborn of mother with HELLP syndrome: characteristics and role of prematurity, low birth-weight and leukopenia in evolution

Abstract

Background: HELLP syndrome is a serious hypertensive disorder of pregnancy with important neonatal problems in the newborn. The objective of this work was to determine the characteristics of these infants and its neonatal evolution.

Methods: A retrospective observational study of all newborns of mothers with HELLP syndrome born in a university hospital between January 1, 2008 and December 31, 2013 was carried out. Thirty-three infants from 28 pregnancies (five twin gestations) were studied. A descriptive and comparative analysis between groups and a multivariate analysis of factors associated with mortality in the series took place.

Results: Of 33 newborns studied (2.2 newborns/1,000 infants total), two were stillbirths (6.1% of the total) and four died after birth (12.9% of live neonates) with overall perinatal mortality of 18.2%. Pregnancies in 28 infants ended before 37 weeks (84.8%) and 11 pregnancies ended before week 32 (33.3%). Seven infants weighed < 1500 g (four weighed < 1000 g). Of the 31 live births, 13 infants were in a < 10th percentile weight for gestational age (41.9%), 20 needed neonatal resuscitation (64.5%) and 14 had leukopenia at birth (45.2%). In the final logistic regression, neonatal mortality was associated with extreme prematurity regardless of underweight, leukopenia and/or need for neonatal resuscitation.

Conclusions: Children of mothers with HELLP syndrome have a high mortality associated with extreme prematurity, independent of the presence of leukopenia, low weight for gestational age and need for neonatal resuscitation.

© 2015 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

1. Introducción

Una de las complicaciones más graves y frecuentes del embarazo es la aparición de hipertensión arterial en la gestante. La preeclampsia, la eclampsia y el síndrome de HELLP se presentan como distintos estadios de un mismo problema, con importantes repercusiones en el feto y el recién nacido, a corto, medio y largo plazo¹⁻³.

El síndrome de HELLP se define como un trastorno hipertensivo del embarazo que asocia hemólisis microangiopática (*Hemolysis*), elevación de las enzimas hepáticas (*Elevated Liver*) y plaquetopenia (*Low Platelets*). Aunque no es exclusivo de formas graves de preeclampsia y eclampsia, sí suele asociarse con ellas. Su mecanismo fisiopatológico exacto se desconoce todavía, aunque se sabe que bajo su presencia subyace una invasión anormal del trofoblasto, una mala adaptación de la función plaquetaria y una alteración vascular materna generalizada^{1,4}.

La preeclampsia, la eclampsia y el síndrome de HELLP suponen un problema importante en el transcurso de la gestación, lo que en un porcentaje muy elevado de casos hace necesaria su finalización⁵. Al problema de la prematuridad que se conlleva por terminar de forma urgente la gestación,

también se asocian otros posibles problemas neonatales como el bajo peso y la frecuente presencia de leucopenia al nacimiento.

En este artículo se revisaron retrospectivamente los casos de hijos de madre con síndrome de HELLP diagnosticados en el Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA) en los últimos 6 años, con el fin de conocer las características de estos neonatos y su pronóstico vital, valorando el papel de la prematuridad, el bajo peso para la edad gestacional y la leucopenia.

2. Métodos

Se llevó a cabo un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de los neonatos hijos de madre con síndrome de HELLP nacidos en un hospital universitario (HUCA), con atención neonatal de nivel III, entre el 1° de enero de 2008 y el 31 de diciembre de 2013.

Los casos se buscaron activamente entre los embarazos/partos con hipertensión asociada en la base de datos de altas del HUCA. Desde el listado inicial se investigó en la historia clínica de la madre quiénes cumplían los criterios diagnósticos de síndrome de HELLP (elevación de la presión

Tabla 1 Neonatos hijos de madre con síndrome de HELLP: características generales y comparación entre menores y mayores de 32 semanas de edad gestacional

	Neonatos vivos	Neonatos < 32 SDG	Neonatos > 32 SDG	Valor de <i>p</i>
<i>Número de casos</i>	31	9	22	
<i>Datos maternos</i>				
Edad de la madre (media)	35.1 años	33.7 años	35.7 años	NS
Primigestas	61.3%	77.8%	54.5%	NS
<i>Gestación y parto</i>				
Edad gestacional (media)	32.6 SDG	29.3 SDG	34.7 SDG	< 0.001
Gemelares	5	0	5	0.01
Inducidos	6	2	4	NS
Cesárea	22	9	13	NS
Reanimación	65.5%	87.5%	57.1%	NS
Intubación	19.4%	55.6%	4.5%	0.001
<i>Datos neonato</i>				
Peso (media)	1,809 g	1,048 g	2,121 g	< 0.001
Peso < P10	41.9%	44.4%	40.9%	NS
Sexo (varón)	58.1%	66.7%	54.5%	NS
<i>Alteración (hemograma al nacimiento)</i>				
Leucopenia	45.1%	66.6%	36.4%	NS
Neutropenia	12.9%	33.3%	4.5%	0.03
Plaquetopenia	19.4%	44.4%	9.1%	0.02
<i>Patología evolutiva</i>				
Distrés respiratorio	35.4%	100%	9.1%	< 0.001
Sepsis vertical	3.2%	11.1%	0%	NS
Sepsis nosocomial	16.1%	44.4%	4.5%	0.006
HPV	6.5%	11.1%	4.8%	NS
ECN	6.5%	22.2%	0%	0.02
<i>Exitus neonatal</i>	12.9%	33.3%	4.8%	0.03

SDG: semanas de gestación; NS: no significativo; P10: percentil 10 para la edad gestacional; HPV: hemorragia periventricular; ECN: enterocolitis necrotizante.

arterial media materna, hemólisis, alteración de las pruebas hepáticas y plaquetopenia), para finalmente obtener la información de sus hijos.

Las historias de los recién nacidos fueron revisadas con el fin de completar un protocolo en el que se recopilaban datos del embarazo, parto y la evolución posterior. Específicamente se comprobó la presencia de leucopenia (leucocitos totales en sangre < 10,000), neutropenia (neutrófilos totales en sangre < 1,500) y plaquetopenia (plaquetas totales en sangre < 150,000) en el primer análisis (al nacimiento).

Para valorar el peso para la edad gestacional se utilizaron las gráficas de Fenton⁶, definiendo el bajo peso como aquellos casos con un peso menor del percentil 10 para la edad de gestación.

El estudio se realizó cumpliendo los requisitos de máxima confidencialidad en el manejo de datos y siguiendo, en todo momento, las directrices del Comité de Ética en Investigación del HUCA.

Los datos fueron capturados en un programa informático estadístico (SPSS v18.0, con licencia de uso) con el fin de realizar la estadística oportuna. En primer lugar se realizó una estadística descriptiva con frecuencias para variables cualitativas, y medias, intervalos de confianza al 95%, medianas y rangos para variables cuantitativas. Posteriormente, se realizaron comparaciones por grupos utilizando el test de

t de Student si las variables eran cuantitativas, y el test χ^2 si se comparaban variables cualitativas. Finalmente se realizó una regresión logística para estudiar la influencia de las variables más importantes en la mortalidad. El límite de la significación estadística se mantuvo con una probabilidad de 0.05 ($p = 0.05$).

3. Resultados

Durante el periodo de estudio (6 años) se registró el nacimiento de 15,161 neonatos en el HUCA; 33 de ellos fueron hijos de 28 madres con síndrome de HELLP (23 niños de gestaciones simples y 10 niños de gestaciones gemelares), lo que supone una frecuencia de 2.2 neonatos por cada 1,000 recién nacidos totales.

La edad media de las madres al parto fue de 34.7 años (IC 95% 32.6-36.8 años), con una mediana de 35 y un rango entre 19 y 45 años. Cinco de las madres tenían menos de 30 años y cuatro de ellas más de 40 años. Diecisiete madres (60.7%) eran primigestas y cinco gestaciones (17.8%) fueron gemelares.

La edad gestacional media al parto fue de 32.6 semanas de gestación (IC 95% 31.0-34.1 SDG), con una mediana de 33 y un rango de 24 a 39 SDG. Veintiocho neonatos terminaron

Tabla 2 Comparación entre neonatos hijos de madre con síndrome de HELLP, leucopénicos y no leucopénicos al nacimiento

	Neonatos con leucopenia	Neonatos sin leucopenia	Valor de <i>p</i>
<i>Número de casos</i>	14	17	
<i>Datos maternos</i>			
Edad de la madre (media)	37.1 años	33.6 años	NS
Primigestas	64.3%	58.8%	NS
<i>Gestación y parto</i>			
Edad gestacional (media)	32.3 SDG	33.8 SDG	NS
Gemelares	42.9%	23.5%	NS
Inducidos	42.9%	30.8%	NS
Cesárea	92.9%	82.4%	NS
Reanimación	78.6%	53.3%	NS
Intubación	21.4%	17.6%	NS
<i>Datos neonato</i>			
Peso (media)	1,615 g	1,967 g	NS
Peso < P10	42.9%	41.2%	NS
Sexo (varón)	64.3%	52.9%	NS
<i>Patología evolutiva</i>			
Distrés respiratorio	50%	23.5%	NS
Sepsis vertical	7.1%	0%	NS
Sepsis nosocomial	28.6%	5.9%	NS
HPV	7.1%	6.3%	NS
ECN	14.3%	0%	NS
<i>Exitus neonatal</i>	7.1%	18.8%	NS

SDG: semanas de gestación; NS: no significativo; P10: percentil 10 para la edad gestacional; HPV: hemorragia periventricular; ECN: enterocolitis necrotizante.

la gestación antes de la 37 SDG (84.8%); once, antes de la 32 SDG (33.3%); y cuatro por debajo de la 28 SDG (12.1%). De las 28 gestaciones, 23 terminaron con cesárea (82.1%). Seis gestaciones fueron inducidas por diferentes técnicas de fecundación. Dos recién nacidos fueron mortinatos (6%): un varón de 24 y una mujer de 26 SDG.

La media del peso al nacimiento de los 31 recién nacidos vivos fue de 1,809 g (IC 95% 1,559-2,059 g), con una mediana de 1,900 g y un rango de 410 a 3,545 g. Siete neonatos pesaron menos de 1,500 g (cuatro de ellos < 1,000 g) y cuatro neonatos de más de 2,500 g. Trece neonatos tenían un peso menor al percentil 10 para su edad gestacional (41.9%). De los 31 neonatos, 18 (58.1%) eran varones.

Entre los recién nacidos vivos, 20 neonatos (64.5%) recibieron algún tipo de reanimación (seis de ellos precisaron intubación al nacimiento), 27 ingresaron en la unidad neonatal (87.1%) y 14 de ellos lo hicieron en cuidados intensivos (45.2%).

Al nacimiento, 14 neonatos (45.2%) presentaban < 10,000 leucocitos en sangre, cuatro de ellos < 1,500 neutrófilos, y seis de ellos con plaquetas por debajo de 150,000 (tres con cifras < 100,000 plaquetas). No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la leucopenia y el bajo peso para la edad gestacional.

Tras su nacimiento, 11 neonatos presentaron distrés respiratorio; uno, sepsis vertical clínica con hemocultivo negativo; cinco, sepsis nosocomial (dos con *S. epidermidis*, dos con *Klebsiella pneumoniae* y uno con *S. capitis*); dos, hemorragia periventricular (ambas de grado II); y dos con enterocolitis necrotizante (grado III o superior).

De los 33 recién nacidos con síndrome de HELLP, dos fueron mortinatos (6.1% del total) y cuatro fallecieron tras su nacimiento (12.9% de los neonatos vivos), lo que supone una mortalidad perinatal total del 18.2%.

En la [tabla 1](#) se pueden observar las características principales de la serie y la comparación por edad gestacional (menor o mayor a 32 SDG). Todas las complicaciones evolutivas fueron más frecuentes en los nacidos antes de la semana 32, siendo estadísticamente significativas el distrés respiratorio, la sepsis nosocomial, la enterocolitis necrotizante y la mortalidad.

En la [tabla 2](#) se puede observar la comparación entre los neonatos con y sin leucopenia en relación con los factores de riesgo y consecuencias. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

En la [tabla 3](#) se compararon los neonatos de bajo peso para su edad gestacional y los de peso adecuado. Encontramos un mayor porcentaje de casos con gestación inducida en el grupo de peso adecuado para la edad gestacional.

En la [tabla 4](#) se compararon los recién nacidos vivos fallecidos y los supervivientes. Encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en la edad gestacional y el peso al nacimiento.

En la [tabla 5](#) se muestran los resultados de la regresión logística realizada con las variables predictoras "gran prematuro", "leucopenia", "bajo peso para su edad gestacional" y "necesidad de reanimación", para la variable dependiente "exitus". La única variable que influye en la mortalidad de forma estadísticamente significativa, independientemente de las demás, es la gran prematuridad.

Tabla 3 Comparación entre los neonatos con bajo peso para su edad gestacional y los neonatos de peso adecuado

	Neonatos de bajo peso para la edad gestacional	Neonatos de peso adecuado para la edad gestacional	Valor de <i>p</i>
<i>Número de casos</i>	13	18	
<i>Datos maternos</i>			
Edad de la madre (media)	34.0 años	36.0 años	NS
Primigestas	69.2%	55.6%	NS
<i>Gestación y parto</i>			
Edad gestacional (media)	33.5 SDG	32.8 SDG	NS
Gemelares	15.4%	44.4%	NS
Inducidos	16.7%	53.3%	0.05
Cesárea	84.6%	88.9%	NS
Reanimación	61.5%	70.6%	NS
Intubación	30.8%	11.1%	NS
<i>Datos neonato</i>			
Peso (media)	1,547 g	1,997 g	NS
Sexo (varón)	53.8%	61.1%	NS
<i>Alteración (hemograma al nacimiento)</i>			
Leucopenia	46.2%	44.4%	NS
Neutropenia	23.1%	5.6%	NS
Plaquetopenia	30.8%	11.2%	NS
<i>Patología evolutiva</i>			
Distrés respiratorio	30.8%	38.9%	NS
Sepsis vertical	7.7%	0%	NS
Sepsis nosocomial	15.4%	16.7%	NS
HPV	7.7%	5.6%	NS
ECN	7.7%	5.6%	NS
<i>Exitus neonatal</i>	15.4%	11.2%	NS

SDG: semanas de gestación; NS: no significativo; HPV: hemorragia periventricular; ECN: enterocolitis necrotizante.

4. Discusión

Los hijos de madre con síndrome de HELLP nacidos en el HUCA durante un periodo de 6 años presentaron una elevada tasa de mortalidad asociada con su gran prematuridad, e independiente de la presencia de leucopenia, bajo peso para su edad gestacional o haber necesitado reanimación al nacimiento.

La prematuridad inducida es el precio del tratamiento definitivo de los cuadros graves de hipertensión inducida por el embarazo. La finalización de la gestación es la solución definitiva al problema materno en la mayoría de los casos, pero los efectos en el neonato de esta decisión pueden suponer un alto coste.

Aunque el pronóstico de nacer como gran prematuro ha mejorado mucho en los últimos veinte años, sobre todo en los países desarrollados, nacer antes de la semana 32 de gestación tiene todavía importantes consecuencias. Las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) son un sustituto muy imperfecto del útero materno y el problema es tanto mayor cuanto menor sea la edad gestacional al nacimiento, alcanzando importantes problemas éticos al llegar a la zona gris de periviabilidad (entre las 22 y las 26 SDG)⁷⁻⁹. Sin embargo, como ya se ha publicado en innumerables trabajos, los prematuros tardíos tampoco se libran de tener morbi-mortalidad asociada^{10,11}.

Uno de los puntos más discutidos en este tema es si los prematuros hijos de madres con preeclampsia, eclampsia o

síndrome de HELLP presentan peor pronóstico que los prematuros hijos de madres sin estos padecimientos. Las series presentan datos muy variables y, en ocasiones, contradictorios. Tal vez los prematuros extremos de madres afectadas podrían tener un discreto mejor pronóstico que sus pares hijos de madres no afectadas, ocurriendo lo contrario en los prematuros tardíos^{2,12}.

En esta serie, se obtuvo una mortalidad neonatal del 12.9%, cifra muy por encima de lo que se estima esperable. Por este motivo, se planteó el posible papel de otros factores en este mal pronóstico: la gran prematuridad, el bajo peso para su edad gestacional y la leucopenia.

Además de esta prematuridad inducida, los hijos de madre con preeclampsia, sobre todo en sus formas más graves como en el síndrome de HELLP, son subsidiarios de presentar bajo peso para su edad gestacional como consecuencia de su crecimiento intrauterino retardado. El bajo peso para la edad gestacional se ha relacionado con enfermedad metabólica a mediano y largo plazo, en parte explicado con la ya clásica hipótesis de Barker^{2,13,14}, pero también con problemas a corto plazo. Por ejemplo, se relaciona de forma más o menos directa con la aparición de alteraciones en el hemograma del neonato al nacimiento, y en concreto con la aparición de leucopenia.

Los resultados del análisis univariante de la serie descartaron que la leucopenia o el bajo peso para la edad gestacional influyeran en la mortalidad, pero se decidió confirmar a través de un análisis multivariante en forma de

Tabla 4 Comparación entre los neonatos fallecidos tras el nacimiento con los supervivientes

	Neonatos fallecidos	Neonatos supervivientes	Valor de <i>p</i>
<i>Número de casos</i>	4	27	
<i>Datos maternos</i>			
Edad de la madre (media)	34.2 años	35.2 años	NS
Primigestas	75.0%	57.7%	NS
<i>Gestación y parto</i>			
Edad gestacional (media)	29.2 SDG	33.6 SDG	0.01
Gemelares	0%	38.5%	NS
Inducidos	75%	56.5%	NS
Cesárea	100%	88.5%	NS
Reanimación	75%	68%	NS
Intubación	50%	84.6%	NS
<i>Datos neonato</i>			
Peso (media)	942 g	1,906 g	0.005
Peso < P10	50%	42.3%	NS
Sexo (varón)	50%	57.7%	NS
<i>Alteración (hemograma al nacimiento)</i>			
Leucopenia	25%	50%	NS
Neutropenia	25%	11.5%	NS
Plaquetopenia	25%	19.2%	NS
<i>Patología evolutiva</i>			
Distrés respiratorio	75%	30.8%	NS
Sepsis vertical	0%	3.8%	NS
Sepsis nosocomial	50%	11.5%	NS
HPV	25%	3.8%	NS
ECN	25%	3.8%	NS

SDG: semanas de gestación; NS: no significativo; P10: percentil 10 para la edad gestacional; HPV: hemorragia periventricular; ECN: enterocolitis necrotizante.

Tabla 5 Resultados de la regresión logística para valorar el efecto de los factores de riesgo sobre la mortalidad en los hijos de madre con síndrome de HELLP

Factor de riesgo	OR	IC 95%	Valor de <i>p</i>
Edad gestacional < 32 SDG	45.3	1.06-1940.8	0.046
Peso menor del percentil 10 al nacimiento	0.85	0.05-12.6	0.906
Necesidad de reanimación neonatal	0.37	0.01-10.0	0.558
Leucopenia en el hemograma al nacimiento	0.06	0.02-1.94	0.117

SDG: semanas de gestación

regresión lineal, para descartar posibles efectos de confusión.

En el modelo inicial se introdujeron los datos de ser menor de 32 semanas, el bajo peso para la edad gestacional, presentar leucopenia y haber tenido necesidad de reanimación neonatal, ya que la vitalidad al nacimiento podría confundir o interaccionar con las otras tres variables. Sin embargo, como quedó señalado en los resultados, solo la gran prematuridad (el nacer antes de las 32 semanas) fue un factor estadísticamente significativo relacionado con la mortalidad.

En resumen, esta serie de hijos de madre con síndrome de HELLP demuestra un mal pronóstico vital a corto plazo, con una alta mortalidad (12.9%) que se relaciona con la gran prematuridad pero no con el bajo peso para su edad

gestacional ni con la leucopenia neonatal ni con la necesidad de reanimación al nacimiento.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Preeclampsia. *Lancet*. 2010;376:631–44.
2. Díaz-Martínez LA, Díaz-Pedraza NM, Serrano-Díaz MC. El pronóstico de los hijos de madre con preeclampsia. Parte 1: efectos a corto plazo. *Arch Argent Pediatr*. 2011;109:423–8.
3. Díaz-Martínez LA, Díaz-Pedraza NM, Serrano-Díaz MC, Colmenares-Mejía CC. El pronóstico de los hijos de madre con preeclampsia. Parte 2: efectos a largo plazo. *Arch Argent Pediatr*. 2011;109:519–24.
4. Vigil-De Gracia P. Síndrome HELLP. *Ginecol Obstet Mex*. 2015;83:48–57.
5. Lamber G, Brichant JF, Hartstein G, Bonhomme V, Dewandre PY. Preeclampsia: an update. *Acta Anaesthesiol Belg*. 2014;65:137–49.
6. Fenton TR, Nasser R, Eliasziw M, Kim JH, Bilan D, Sauve R. Validating the weight gain of preterm infants between the reference growth curve of the fetus and the term infant. *BMC Pediatr*. 2013;13:92.
7. Allen MC, Cristofalo EA, Kim C. Outcomes of preterm infants: morbidity replaces mortality. *Clin Perinatol*. 2011;38:441–54.
8. Solís-Sánchez G, Pérez-González C, García-López E, Costa-Romero M, Arias-Llorente RP, Suárez-Rodríguez M, et al. Periviabilidad: el límite de la prematuridad en un hospital regional de referencia durante los últimos 10 años. *An Pediatr*. 2014;80:159–64.
9. Skupski DW, Chervenak FA, McCullough LB, Bancalari E, Haumont D, Simeoni U, et al. Ethical dimensions of periviability. *J Perinat Med*. 2010;38:579–83.
10. Horgan MJ. Management of the late preterm infant: not quite ready for prime time. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62:439–51.
11. Kugelman A, Colin AA. Late preterm infants: near term but still in a critical developmental time period. *Pediatrics*. 2013;132:741–51.
12. Jelin AC, Kaimal AJ, Kuzniewicz M, Little SE, Cheng YW, Caughey AB. Preterm preeclampsia: 32 to 37 weeks gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25:2198–201.
13. Durán P. Nutrición temprana y enfermedades en la edad adulta: acerca de la “hipótesis de Barker”. *Arch Argent Pediatr*. 2004;102:26–34.
14. Varvarigou AA. Intrauterine growth restriction as a potential risk factor for disease onset in adulthood. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2010;23:215–24.